

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
28 juin 2001 (28.06.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/45713 A1

(51) Classification internationale des brevets:
A61K 31/70, 7/48

(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75017 Paris Cedex 17
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/03607

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international:
20 décembre 2000 (20.12.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/16060 20 décembre 1999 (20.12.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): LABO-
RATOIRES G PHARM [FR/FR]; 1469 Avenue des Or-
chidées, F-34980 St. Clément de Rivière (FR).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues.

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): MAR-
TINEZ, Gérard [FR/FR]; 1469 Avenue de Orchidées,
F-34980 St Clément de Rivière. (FR). FRANCISCO,
Christian [FR/FR]; 5, rue Déodat de Severac, F-66250 St
Laurent de la Salanque (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOSITION, IN PARTICULAR COSMETIC OR DERMATOLOGICAL COMPOSITION, CONTAINING
OLIGOSACCHARIDES AND PREPARATION METHOD AND COSMETIC TREATMENT METHOD

(54) Titre: COMPOSITION, NOTAMMENT COSMETIQUE OU DERMATOLOGIQUE, CONTENANT DES OLIGOSACCHA-
RIDES, SON PROCEDE DE PREPARATION ET UN PROCEDE DE TTRAITEMENT COSMETIQUE

(57) Abstract: The invention concerns a composition comprising at least a first constituent which is an oligosaccharide of formula (I) containing 3 to 5 oside units and having at least a D-galactose unit bound by an $\alpha[1-6]$ bond with a sucrose unit. The invention is characterised in that in said sucrose unit R1, R2, R3, R4, independently of one another represent a hydrogen atom, an alkyl group containing 1 to 10 carbon atoms and optionally having at least an unsaturation, a sulphate function or else an ose and, at least a second constituent which is a molecule positively charged with a physiological pH and stimulating pinocytosis or a molecule stimulating membrane penetration.

(57) Abrégé: La présente invention concerne une composition comprenant au moins un premier composant qui est un oligosaccharide de formule (I) contenant de 3 à 5 unités osidiques et possédant au moins une unité D-galactose liée par une liaison $\alpha[1-6]$ avec une unité sucrose. Selon l'invention, dans cette unité sucrose R1, R2, R3, R4, indépendamment les uns des autres représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 10 atomes de carbone et possédant éventuellement au moins une insaturation, une fonction acide contenant de 1 à 10 atomes de carbone et possédant éventuellement au moins une insaturation, une fonction sulfate

01/45713 A1

COMPOSITION, NOTAMMENT COSMETIQUE OU DERMATOLOGIQUE,
CONTENANT DES OLIGOSACCHARIDES, SON PROCEDE DE
PREPARATION ET UN PROCEDE DE TRAITEMENT COSMETIQUE

5 La présente invention concerne une composition, notamment topique externe cosmétique ou dermatologique, contenant des oligosaccharides, son procédé de préparation et un procédé de traitement cosmétique comprenant l'application d'une composition cosmétique.

10 Le domaine de la présente invention est celui des symptômes désagréables associés ou non à l'allergie et en particulier à l'asthme, l'eczéma, le prurit, le psoriasis, la conjonctivite allergique, l'urticaire, les réactions aux piqûres d'insectes, les démangeaisons en particulier les démangeaisons symptomatiques des grands brûlés.

15 Les propriétés de dégranulation des polynucléaires et notamment des éosinophiles, basophiles et mastocytes sont connues pour être impliquées dans les phénomènes d'allergies.

20 Ainsi, les basophiles matures du sang présentent des granules distribués au hasard et bordés par une membrane, ces granules contiennent divers produits (héparine, SRS-A, ECF-A) qui sont libérés lorsqu'un stimulus approprié induit une dégranulation. Ce stimulus est habituellement un allergène qui apparie les IgE spécifiques fixées à la
25 surface de la cellule par les récepteurs appropriés. Les produits libérés par la dégranulation sont responsables d'une partie des symptômes désagréables associés à l'allergie, mais ils sont également impliqués dans l'immunité anti-parasitaire.

30 Les principaux composés de l'art antérieur connus pour leurs propriétés anti-allergiques sont les composés de la famille des anti-histaminiques telle que la chlorpheniramine (polaramine). Ces composés

ne sont pas dépourvus d'effets secondaires tels que des risques de somnolence. C'est pourquoi la présente invention propose l'utilisation d'une association de composés qui sont dépourvus des effets secondaires des anti-histaminiques classiques et qui permettent néanmoins de traiter
5 les allergies et autres affections ou désagréments du même type.

La Demanderesse a mis en évidence que l'utilisation de certains oligosaccharides est efficace pour réduire ou même bloquer les symptômes désagréables associés ou non à l'allergie et en tant qu'anti-
10 inflammatoire.

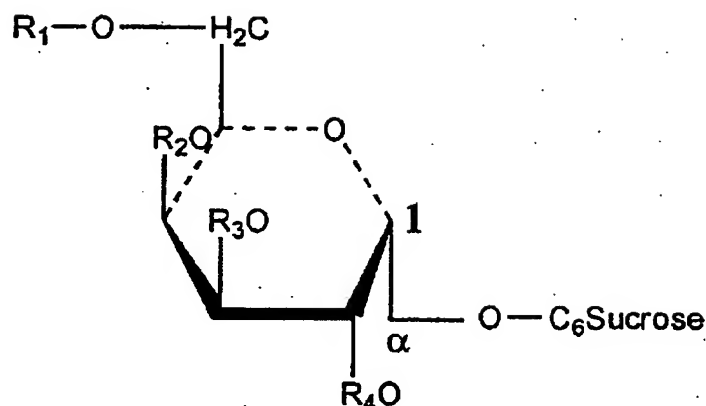
Sans vouloir être liée à une quelconque théorie, il apparaît que la Demanderesse a montré que certains oligosaccharides possèdent une activité anti-dégranulante, anti-granulante ou anti-activatrice d'une cellule cible de l'allergie et notamment du basophile humain stimulé selon une
15 réaction IgE dépendante.

D'autres cellules spécialisées de la peau (comme par exemple les neurones qui par libération de substance P sont responsables de la douleur mais aussi induisent une dégranulation des basophiles) sont aussi concernés par cette activité.

20 Le phénomène de dégranulation ainsi que les symptômes désagréables qui y sont liés sont connus de l'homme du métier cependant les inventeurs de la présente demande n'excluent pas que l'association utilisée au sens de la présente demande intervienne en amont de la dégranulation : lors de la maturation des granules. C'est pourquoi, selon
25 les inventeurs, cette association pourrait aussi posséder une activité dite « anti-granulante ».

La présente invention concerne plus particulièrement une association comprenant au moins deux composants:

un premier composant qui est un oligosaccharide de formule I
30 contenant de trois à cinq unités osidiques et possédant au moins une unité D-galactose liée par une liaison $\alpha[1-6]$ avec une unité sucrose :



Formule I

- dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , indépendamment les uns des autres
- 5 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 10 atomes de carbone et possédant éventuellement au moins une insaturation, une fonction acide contenant de 1 à 10 atomes de carbone et possédant éventuellement au moins une insaturation, une fonction sulfate ou encore un ose,
- 10 et au moins un deuxième composant qui est une molécule chargée positivement au pH physiologique et favorisant la pinocytose et/ou une molécule favorisant la pénétration membranaire.
- Le deuxième composant agit comme vecteur du premier composant, ce premier composant étant le principe actif. Ce deuxième composant a pour
- 15 rôle essentiel de permettre au premier composant, le principe actif, de franchir la membrane des globules blancs.

Ledit oligosaccharide peut en particulier être choisi dans le groupe constitué par le raffinose et le stachyose sous forme libre ou dérivée. Le

20 deuxième composant est de préférence une saponine ou un acide aminé basique, de manière encore plus préférée, il est choisi dans le groupe constitué par les saponines et l'arginine.

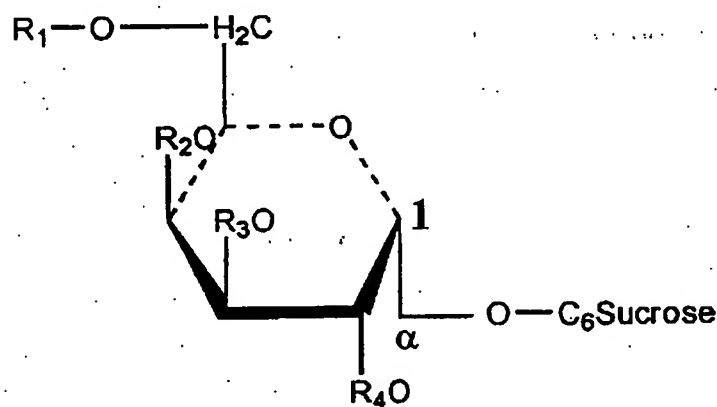
De manière préférée les saponines naturelles suivantes seront utilisées : les harpagosides, les ginsenosides, les saponines de type quillaja saponaria QS III et QS 21A.

5

La présente invention a trait à l'utilisation d'une association d'au moins deux composants pour la fabrication d'une composition cosmétique pour inhiber la granulation et/ou la dégranulation des globules blancs destinée à être administrée par voie topique externe ou par inhalation telle que le premier composant – le principe actif- est un oligosaccharide de

10 que le premier composant – le principe actif- est un oligosaccharide de formule I contenant de trois à cinq unités osidiques et possédant au moins une unité D-galactose liée par une liaison $\alpha[1-6]$ avec une unité sucrose :

15



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , indépendamment les uns des autres

20 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 10 atomes de carbone et possédant éventuellement au moins une insaturation, une fonction acide contenant de 1 à 10 atomes de carbone et possédant éventuellement au moins une insaturation, une fonction sulfate

ou encore un ose, ledit oligosaccharide étant de préférence choisi dans le groupe constitué par le raffinose et le stachyose sous forme libre ou dérivée, et

le deuxième composant qui est une molécule chargée positivement au pH physiologique et favorisant la pinocytose et/ou une molécule favorisant la pénétration membranaire.

Ladite composition cosmétique peut encore contenir un composant anti-allergique.

Les associations préférées pour une utilisation au sens de la présente invention sont les suivantes : l'oligosaccharide est le raffinose sous forme libre ou dérivée et le deuxième composant une saponine ; l'oligosaccharide est le raffinose sous forme libre ou dérivée et le deuxième composant est l'arginine ; l'oligosaccharide est le stachyose sous forme libre ou dérivée et le deuxième composant est une saponine ; l'oligosaccharide est le stachyose sous forme libre ou dérivée et le deuxième composant est l'arginine.

Selon une forme préférée, ladite composition est telle que la concentration pondérale en oligosaccharide est comprise entre 0,01 % et 20 % par rapport à la masse totale de la composition, de préférence entre 0,01 % et 10 % par rapport à la masse totale de la composition. De manière préférée, la concentration du deuxième composant (saponines, arginine) est de préférence comprise entre 5 et 20% en poids par rapport à la concentration en oligosaccharide, de préférence environ 10% en poids par rapport à la concentration en oligosaccharide.

Cette composition contient en outre généralement au moins un excipient cosmétiquement acceptable.

Les compositions cosmétiques utilisées selon la présente invention peuvent se présenter sous la forme d'une solution, émulsion, crème, pommade, poudre, lait, lotion, gel ou pâte à l'eau. Sans vouloir être lié par une quelconque théorie, il semblerait que l'ingestion (boissons, tablettes, gélules) rende la composition inefficace, car vraisemblablement,

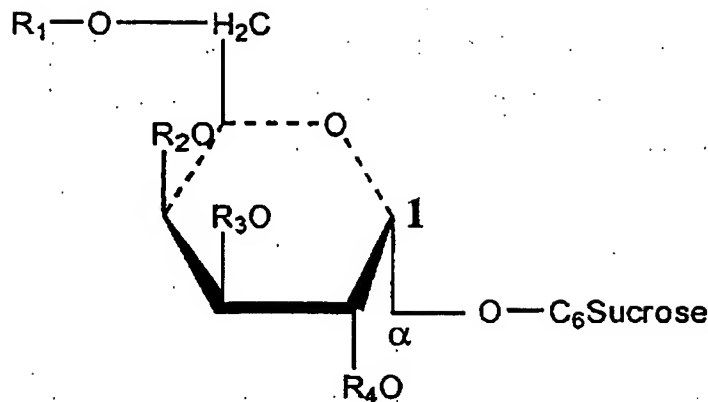
les systèmes enzymatiques de l'estomac détruisent la partie sucrose de la molécule, la transformant en mélibiose. Or, les études *in vitro* ont montré que le mélibiose n'était pas actif sur les leucocytes.

5 La présente invention a aussi pour objet un procédé de traitement cosmétique tel que l'on applique topiquement ladite composition cosmétique.

10 La présente invention a en outre pour objet une l'utilisation d'une association d'au moins deux composants pour la fabrication d'une composition dermatologique, c'est à dire une composition à titre de médicament, pour inhiber la granulation et/ou la dégranulation des globules blancs, destinée à être utilisée par voie topique externe ou par inhalation. Cette composition est notamment destinée au traitement d'au
15 moins un symptôme associé ou non à l'allergie choisi dans le groupe constitué par l'asthme, l'eczéma, le prurit, le psoriasis, la conjonctivite allergique, l'urticaire, les réactions aux piqûres d'insectes, les démangeaisons en particulier les démangeaisons symptomatiques des grands brûlés ou en tant qu'anti-inflammatoire en particulier pour le
20 traitement de l'arthrose.

 La présente invention concerne l'utilisation pour la fabrication d'un médicament pour inhiber la granulation et/ou la dégranulation des globules blancs destinée à être prise sous forme de pommades, crèmes, collyres, aérosols (sprays), lotions ou par inhalation d'une composition
25 comprenant au moins :

 Le premier composant -le principe actif- de ladite association est un oligosaccharide de formule I contenant de trois à cinq unités osidiques et possédant au moins une unité D-galactose liée par une liaison $\alpha[1-6]$ avec une unité sucrose :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , indépendamment les uns des autres
représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 10
atomes de carbone et possédant éventuellement au moins une
insaturation, une fonction acide contenant de 1 à 10 atomes de carbone et
possédant éventuellement au moins une insaturation, une fonction sulfate
ou encore un ose, ledit oligosaccharide étant de préférence choisi dans le
groupe constitué par le raffinose et le stachyose sous forme libre ou
dérivée, et le

deuxième composant est une molécule chargée positivement au
pH physiologique et favorisant la pinocytose ou une molécule favorisant la
pénétration membranaire, de manière préférentielle ce deuxième
composant est choisi dans le groupe constitué par les saponines et
l'arginine.

Les associations préférées pour une utilisation au sens de la présente
invention sont les suivantes : l'oligosaccharide est le raffinose sous forme
libre ou dérivée et le deuxième composant une saponine; l'oligosaccharide
est le raffinose sous forme libre ou dérivée et le deuxième composant est
l'arginine ; l'oligosaccharide est le stachyose sous forme libre ou
dérivée et le deuxième composant est une saponine ; l'oligosaccharide est
le stachyose sous forme libre ou dérivée et le deuxième composant est
l'arginine.

Selon une forme préférée, ladite composition est telle que la concentration pondérale en oligosaccharide est comprise entre 0,01 % et 20 % par rapport à la masse totale de la composition, de préférence entre 0,01 % et 10 % par rapport à la masse totale de la composition. De manière préférée, la concentration du deuxième composant (saponines, arginine) est de préférence comprise entre 5 et 20% en poids par rapport à la concentration en oligosaccharide, de préférence environ 10% en poids par rapport à la concentration en oligosaccharide.

Ladite composition à titre de médicament peut encore contenir un composant anti-allergique.

Ledit médicament contient avantageusement au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Ce médicament peut être destiné à un traitement local ou général, et peut se présenter sous la forme d'une solution, émulsion, crème, pommade, poudre, lait, lotion, gel ou pâte à l'eau, collyre, spray.

Les principales indications de ce médicament sont les traitements d'au moins un symptôme associé ou non à l'allergie choisi dans le groupe constitué par l'asthme, l'eczéma, le prurit, le psoriasis, la conjonctivite allergique, l'urticaire, les réactions aux piqûres d'insectes ou les démangeaisons en particulier les démangeaisons symptomatiques des grands brûlés, ce médicament est en outre préconisé en tant qu'anti-inflammatoire, en particulier pour le traitement de l'arthrose.

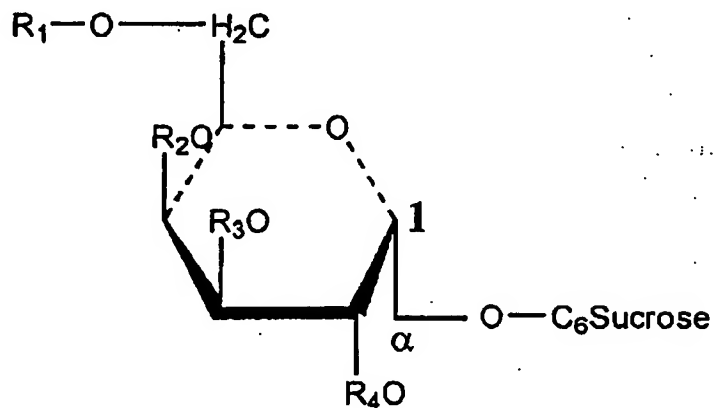
La présente invention a encore pour objet un procédé de préparation d'une composition selon l'invention telle que l'on mélange au moins :

un oligosaccharide de formule I,
éventuellement au moins un deuxième composant qui est une molécule chargée positivement au pH physiologique et favorisant la pinocytose ou une molécule favorisant la pénétration membranaire,
éventuellement un composant anti-allergique.

Ces oligosaccharides constitués d'unités galactose reliées par une (ou des) liaisons de type α entre elles et à une unité sucrose, sont les substances de réserve d'un certain nombre de plantes (haricots, pois, soja,...) et sont surtout connus pour leur responsabilité dans le phénomène de flatulence chez l'homme. Par contre, aucune action directe pouvant présenter un intérêt thérapeutique (dermatologique) ou cosmétique n'avait jamais été à ce jour, mise en évidence.

Sans vouloir être lié à une quelconque théorie, ces molécules ont été testées sur l'activité anti-dégranulante des basophiles humains en partant de l'idée que, l'organisme des mammifères ne possédant pas les enzymes nécessaires à la dégradation des unités galactose associées en α , ces oligosaccharides pouvaient perturber la glycolyse des mastocytes c'est-à-dire la source d'énergie de la granulation et de la dégranulation.

Les oligosaccharides utilisés pour mettre en œuvre la présente invention comportent de trois à cinq unités osidiques, avec au moins une unité D - galactose liée par son carbone 1 au carbone 6 d'une unité sucrose, au moyen d'une liaison α selon la formule I suivante :



20

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 10

atomes de carbone et possédant éventuellement au moins une insaturation, une fonction acide contenant de 1 à 10 atomes de carbone et possédant éventuellement au moins une insaturation, une fonction sulfate ou encore un ose qui peut se présenter sous forme libre ou dérivée.

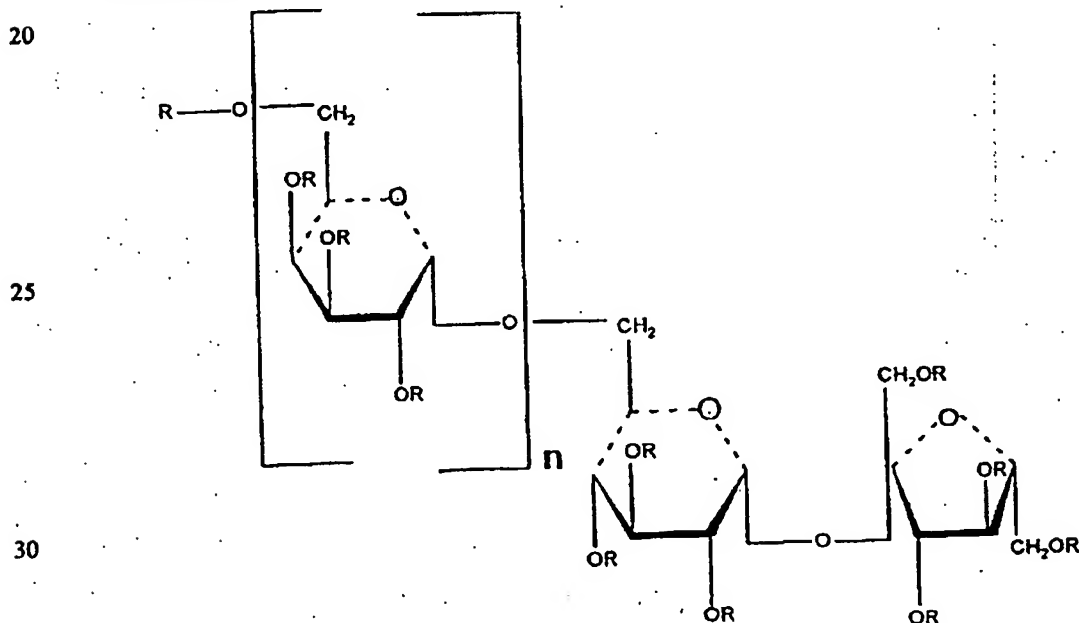
5 En outre, l'unité sucrose peut aussi se présenter sous forme libre (c'est-à-dire un sucre dans lequel les fonctions alcools ne sont pas protégées) ou dérivée. Par ailleurs, cette unité sucrose semble indispensable à l'activité biologique puisque le mélibiose, testé dans les mêmes conditions d'expérience, ne présente strictement aucune activité
10 sur les mastocytes.

Par « forme dérivée » au sens de la présente invention on entend que les fonctions alcools sont substituées par exemple par un groupe acétyle (CH_3CO)...

De manière préférée, on utilisera le stachyose et le raffinose.

15 Le stachyose est un tétraholoside dont la structure finale est :
 $\alpha\text{-D-Galactopyranosyl-(1-6)-}\alpha\text{-D-Galactopyranosyl-(1-6)-}\alpha\text{-D-Glucopyranosyl-(1-2)-}\beta\text{-D-Fructofuranoside}$.

Le stachyose et le raffinose correspondent à la formule présentée ci-dessous.



avec pour le stachyose $R = H$ et $n = 2$ et pour le raffinose $R = H$ et $n = 1$.

Les compositions, en particulier les compositions cosmétiques ou à titre de médicament (dermatologiques), selon l'invention peuvent être
5 présentées sous forme de pommades, crèmes, collyre, sprays ou lotions pour l'administration locale, en association avec des excipients compatibles. Les excipients généralement utilisés pour préparer de telles compositions sont des liants, des conservateurs, des arômes.... Dans ces formes, le pourcentage pondéral en principe actif par rapport à la masse
10 de la composition totale est compris entre 0,01 % et 20 %, de préférence 0,2 et 1 %. Des compositions pharmaceutiques d'inhalation peuvent aussi être préparées pour les traitements internes (asthme).

Afin de tester l'activité anti-dégranulante ou anti-activatrice des
15 oligosaccharides sur les basophiles humains par cytométrie de flux, des suspensions leucocytaires de sujets différents et sélectionnés comme étant de bons répondeurs à l'anti-IgE ont été utilisées pour isoler, par sédimentation simple à 1g, les leucocytes. Ceux-ci sont pré-incubés pendant 30 minutes avec des dilutions successives du produit à tester de
20 10 à 0,01 mg/ml. Les basophiles sont alors stimulés par une concentration cible d'un anti-IgE humain et marqués par un mélange des anticorps anti-IgE FITC, anti-CD63PE, le CD63 étant un marqueur d'activation des basophiles humains. Les pourcentages d'activation ou d'inhibition sont alors calculés par le cytomètre de flux. L'activité biologique des
25 oligosaccharides a été ainsi évaluée.

La structure chimique des molécules commerciales et des dérivés, en particulier celle du stachyose, a été vérifiée par RMN : RMN 1H et ^{13}C , RMN-2D (DQF-COSY, HMQC et HMBC).

Les mêmes tests biologiques ont été effectués sur des analogues
30 structuraux comme le raffinose ou des oligosaccharides comportant une liaison α entre une unité galactose et une autre unité ose comme dans le melibiose.

Ces molécules fortement hydrosolubles n'ont que peu de chance de franchir les membranes liposolubles des mastocytes, ce que confirme les résultats des tests.

5 Cependant il est bien connu que les mastocytes ont une activité de pinocytose importante vis-à-vis de molécules chargés positivement (des bases donc) au pH physiologique.

Des essais ont donc été entrepris. Ces essais ont pour but de tester le pouvoir d'inhibition de la dégranulation de compositions contenant un premier composant -le principe actif- qui est un oligosaccharide choisi parmi le stachyose et le raffinose à différentes concentrations et un deuxième composant choisi dans le groupe fourni par l'arginine, la choline, le chlorure de calcium (CaCl_2) et la saponine. Le pourcentage d'inhibition a été calculé en renouvelant trois fois l'expérience.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 1, les abréviations suivantes ont été utilisées :

"S" : pour Stachyose

R : pour Raffinose

"10" : pour 10 mg/ml

1 : pour 1mg/ml

20 "0,1": pour 0,1 mg/ml

"a" : pour arginine

"b" : pour choline

"c" :pour CaCl_2

"Sp" : pour Saponine

"NT" : pour non testé.

| | | | | | | |
|----------------|------------------|-----------------|-------------------|-------------------|------------------|--------------------|
| Composition | S _{10a} | S _{1a} | S _{0,1a} | S _{10b} | S _{1b} | S _{0,1b} |
| % d'inhibition | 31 | 15 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Composition | S _{10c} | S _{1c} | S _{0,1c} | S _{10sp} | S _{1sp} | S _{0,1sp} |
| % d'inhibition | 6 | 0 | 0 | 76 | 0 | 0 |

| | | | | | | |
|----------------|------------------|-----------------|-------------------|-------------------|------------------|--------------------|
| Composition | R _{10a} | R _{1a} | R _{0,1a} | R _{10b} | R _{1b} | R _{0,1 b} |
| % d'inhibition | 19 | 5 | 0 | 2 | NT | NT |
| Composition | R _{10c} | R _{1c} | R _{0,1c} | R _{10sp} | R _{1sp} | R _{0,1sp} |

| | | | | | | |
|----------------|---|----|----|----|----|---|
| % d'inhibition | 0 | NT | NT | 77 | 10 | 0 |
|----------------|---|----|----|----|----|---|

Au vu de ces résultats, il apparaît nettement que, aux concentrations testées, les compositions contenant de l'arginine et du stachyose ou du raffinose permettent d'inhiber la dégranulation ou la mise en route du système de granulation et donc d'inhiber la libération d'histamine, de bradykinine, de sérotonine et des facteurs chimio-tactiques d'autres leucocytes.

Afin d'obtenir une plus grande inhibition des mastocytes, nous avons alors entrepris de favoriser la pénétration de ces molécules à travers les membranes en remplaçant l'arginine par de la saponine (Quillaja bark). Les résultats du tableau 1 montrent que des pourcentages d'inhibitions encore plus élevés sont alors obtenus.

L'utilisation des oligosaccharides selon la présente invention, en présence de molécules chargées positivement au pH physiologique (comme par exemple l'arginine) favorisant la pinocytose ou de molécules favorisant la pénétration membranaire (par exemple des saponines) permettent donc de bloquer ou réduire les activités biologiques des mastocytes, basophiles et éosinophiles chez les mammifères.

Aucune activité cytotoxique n'a été constatée au cours des études biologiques. Ce type de molécules peut donc être utilisé avec profit dans tous les domaines thérapeutiques (dermiques) et cosmétiques où les mastocytes et les basophiles humains (et par suite les éosinophiles) sont impliqués. Citons à titre d'exemple le prurit, les piqûres d'insectes, le psoriasis, la conjonctivite allergique, l'urticaire, l'eczéma et l'asthme.

Les exemples qui suivent ne limitent en aucun cas la portée de la présente invention.

Exemples de formulation :

Gél topique

| | | |
|---|-------------------------|--------|
| | Oligosaccharide | 0,1 g |
| | Arginine (ou saponines) | 0,01 g |
| | Méthylcellulose | 3 g |
| 5 | Eau purifiée qsp | 100 g |
| | Conservateurs, parfum | QS |

Crème grasse

| | | |
|----|------------------------------------|--------|
| | Oligosaccharide | 0,1 g |
| 10 | Arginine (ou saponines) | 0,01 g |
| | Eau purifiée | 5 ml |
| | Conservateurs, parfum | QS |
| | (appliquée tel quel ou tulle gras) | |

Emulsion

| | | |
|----|---------------------------|--------|
| 15 | Oligosaccharide | 0,2 g |
| | Arginine (ou saponines) | 0,02 g |
| | Monostéarate de PEG 1500 | 5 g |
| | Monostéarate de PEG 300 | 2 g |
| | Huile de paraffine fluide | 5 g |
| 20 | Eau purifiée qsp | 100 g |
| | Conservateurs, parfum | QS |

Inhalation

Une préparation destinée à l'inhalation est obtenue à partir du mélange
25 suivant :

| | | |
|--|-------------------------|--------|
| | Oligosaccharide | 100 mg |
| | Arginine (ou saponines) | 10 mg |
| | Excipient | 10 g |

A ce mélange, on ajoute un excipient classique pour formulation pour
30 inhalation, comme par exemple l'acide oléique, ainsi qu'un gaz propulseur
de type trichlorofluorométhane, dichlorodifluorométhane.

Crème grasse A (formule centésimale)

| Composants | % |
|---|-------|
| Eau | 54,60 |
| PEG-6 et PEG-32 stéarate | 12,00 |
| Butyrospermum parkii | 10,00 |
| Raffinose | 10,00 |
| Glycérine | 7,00 |
| Paraffinum liquidum | 3,00 |
| Acide stéarique | 1,20 |
| Saponine | 1,00 |
| Méthylparaben | 0,20 |
| Imidazolidinyl urée | 0,20 |
| Bisabolol | 0,20 |
| Parfum | 0,20 |
| Propylparaben | 0,10 |
| BHT, BHA, propylgallate et acide citrique | 0,05 |
| Alcool benzylique, méthylchloroisothiazolinone et méthylisothiazolinone | 0,05 |

5

Effet antiprurigineux sur le tégument récemment épidermisé du grand brûlé

- 10 En phase de cicatrisation, les grands brûlés souffrent de démangeaisons intenses, même parfois sous traitement lourd d'anti-histaminiques.

Cette étude, d'une durée d'un an, portant sur 33 patients a mis en évidence l'effet antiprurigineux puissant de la composition A dans cette indication.

5 PROTOCOLE

Les patients souffrant de démangeaisons sont traités par une application de la composition A dont la concentration en raffinose est de 10%, ou par une application de la composition A' dont la concentration en raffinose est de 5%, ou encore par une application de la composition A'' dont la concentration en raffinose est de 3% l'application étant attribuée par tirage au sort. Le pourcentage en saponine des compositions A' et A'' représente un dixième de la concentration en raffinose.

En cas de deuxième zone à traiter parallèlement, le patient se voit appliquer en double aveugle et à son insu une composition considérée comme placebo sur cette deuxième zone contenant les mêmes excipients mais ne contenant ni raffinose, ni saponine.

Les trois tubes concentrés différemment en raffinose sont codés pour le patient et le personnel chargé de l'application.

Les applications sont renouvelées plusieurs fois par jour en cas de démangeaison et à la demande du patient et peuvent s'étaler sur plusieurs jours

Une fiche de suivi indique le temps d'action du ou des produits selon une échelle analogique du prurit de 0 à 10.

25

RESULTATS ET CONCLUSIONS

Sur 33 cas traités, 30 ont mis en évidence une action du produit, 3 se sont révélés négatifs.

30 8 cas ont concerné deux zones d'application contre placebo.

Le temps moyen d'action de la composition A sur les 30 cas positifs se situe entre 2 et 5 mn, avec une durée d'action moyenne comprise entre 3 et 4 heures.

L'intensité du prurit initial estimé en moyenne à 7 sur l'échelle analogique, est à 0 dans les 30 cas après 15 mn.

Aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence quant aux trois dosages en raffinose.

Contre placebo, on observe toujours les mêmes effets que ci-dessus pour la zone traitée avec la composition A.

Pour la zone traitée avec le placebo, l'intensité du prurit baisse légèrement de 0 à 5 mn pour remonter au niveau de l'intensité initiale au bout de 5 à 15 mn. Ce phénomène transitoire bien connu est lié à l'hydratation de la peau.

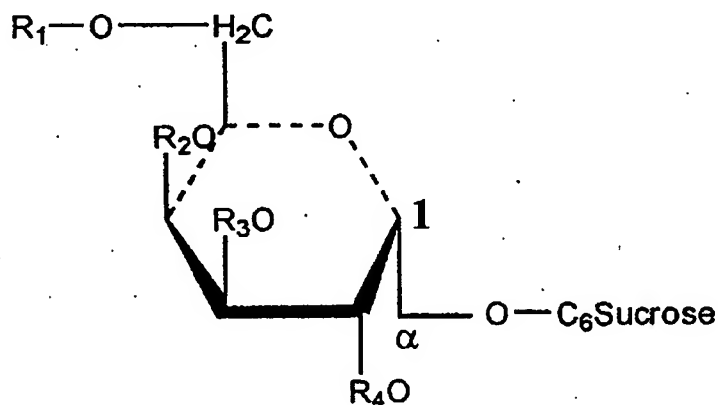
Aucun phénomène d'intolérance n'a été signalé lors de l'étude en application simple ou répétée.

A signaler qu'un cas d'eczéma a régressé sous l'effet du traitement

Sur les 3 cas négatifs, l'un est inexplicable et les deux autres patients souffraient, pour l'un, de très forte inflammation et pour l'autre de sensation de cuisson, mais pas réellement de prurit.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une association d'au moins deux composants pour
 5 la fabrication d'une composition cosmétique ou dermatologique pour
 inhiber la granulation et/ou la dégranulation des globules blancs, destinée
 à être administrée par voie topique externe ou par inhalation, telle que le
 premier composant, qui est le principe actif, est un oligosaccharide de
 formule I contenant de trois à cinq unités osidiques et possédant au moins
 10 une unité D-galactose liée par une liaison $\alpha[1-6]$ avec une unité sucrose :



- dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , indépendamment les uns des autres
 15 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 10
 atomes de carbone et possédant éventuellement au moins une
 insaturation, une fonction acide contenant de 1 à 10 atomes de carbone et
 possédant éventuellement au moins une insaturation, une fonction sulfate
 ou encore un ose et
 20 le deuxième composant est une molécule chargée positivement au pH
 physiologique et favorisant la pinocytose ou une molécule favorisant la
 pénétration membranaire.

2. Utilisation selon la revendication 1 telle que ledit oligosaccharide est choisi dans le groupe constitué par le raffinose et le stachyose sous forme libre ou dérivée.

5 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2 telle que le deuxième composant est choisi dans le groupe constitué par les saponines et l'arginine.

4. Utilisation selon la revendication 1 telle que l'oligosaccharide
10 est le raffinose sous forme libre ou dérivée et le deuxième composant est une saponine.

5. Utilisation selon la revendication 1 telle que l'oligosaccharide est le raffinose sous forme libre ou dérivée et le deuxième composant est
15 l'arginine.

6. Utilisation selon la revendication 1 telle que l'oligosaccharide est le stachyose sous forme libre ou dérivée et le deuxième composant est une saponine.
20

7. Utilisation selon la revendication 1 telle que l'oligosaccharide est le stachyose sous forme libre ou dérivée et le deuxième composant est l'arginine.

25 8. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la concentration pondérale en oligosaccharides est comprise entre 0,01 % et 20 % par rapport à la masse totale de la composition.

30 9. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la concentration du deuxième composant est

comprise entre 5 et 20 % poids par rapport à la concentration en oligosaccharides.

10. Utilisation selon l'une des revendications précédentes
5 caractérisée en ce qu'elle comprend un composant anti-allergique.

11. Utilisation selon l'une des revendications précédentes
caractérisée en ce que la concentration pondérale en oligosaccharides est
comprise entre 0,01 % et 10 % par rapport à la masse totale de la
10 composition et la concentration du deuxième composant est environ 10 %
poids par rapport à la concentration en oligosaccharides.

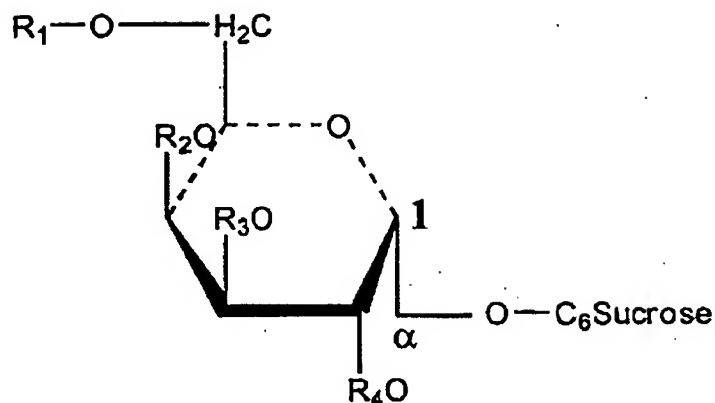
12 Utilisation selon l'une des revendications précédentes pour le
traitement d'au moins un symptôme associé à l'allergie choisi dans le
15 groupe constitué par l'asthme, l'eczéma, le prurit, le psoriasis, la
conjonctivite allergique, l'urticaire et les réactions aux piqûres d'insectes
les démangeaisons et en particulier les démangeaisons symptomatiques
des grands brûlés ou à titre d'anti-inflammatoire en particulier pour le
traitement de l'arthrose.

20

13 Utilisation selon l'une des revendications précédentes telle que
ladite composition se présente sous la forme d'une pommade, d'une
crème, d'une collyre, d'une lotion, d'un spray destiné à la voie externe ou
d'une spray pour l'inhalation.

25

14. Procédé de traitement cosmétique pour inhiber la granulation
et/ou la dégranulation des globules blancs, caractérisé en ce que l'on
applique topiquement une composition comprenant au moins un premier
composant, qui est le principe actif, qui est un oligosaccharide de formule I
30 contenant de trois à cinq unités osidiques et possédant au moins une
unité D-galactose liée par une liaison $\alpha[1-6]$ avec une unité sucrose :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , indépendamment les uns des autres
 5 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 10
 atomes de carbone et possédant éventuellement au moins une
 insaturation, une fonction acide contenant de 1 à 10 atomes de carbone et
 possédant éventuellement au moins une insaturation, une fonction sulfate
 ou encore un ose et

au moins un deuxième composant qui est une molécule chargée
 10 positivement au pH physiologique et favorisant la pinocytose ou une
 molécule favorisant la pénétration membranaire et au moins un excipient
 pharmaceutiquement acceptable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No
PCT/FR 00/03607

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/70 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | EP 0 652 012 A (ALBERT NAITO) 10 May 1995 (1995-05-10) column 5, line 7 - line 25 column 9, line 58 - column 10, line 13 claims 1,2 ----- | 1-3,5-14 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April 2001

Date of mailing of the international search report

20/04/2001

Name and mailing address of the ISA

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

| | |
|--------|----------------|
| Intern | Application No |
|--------|----------------|

PCT/FR 00/03607

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 652012 A | 10-05-1995 | CA 2103399 A | 19-05-1995 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 00/03607

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/70 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| X | EP 0 652 012 A (ALBERT NAITO) 10 mai 1995 (1995-05-10) colonne 5, ligne 7 - ligne 25 colonne 9, ligne 58 - colonne 10, ligne 13 revendications 1,2 | 1-3,5-14 |

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 avr11 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/04/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Fonctionnaire autorisé

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

PCT/FR 00/03607

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 652012 A | 10-05-1995 | CA 2103399 A | 19-05-1995 |